

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 945 134 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
29.09.1999 Patentblatt 1999/39

(51) Int. Cl.⁶: A61K 31/54, A61K 9/20

(21) Anmeldenummer: 98105569.2

(22) Anmeldetag: 27.03.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

(72) Erfinder:
• Bock, Thomas, Dr.
21682 Stade (DE)
• Sägmüller, Paul
88368 Bergatreute (DE)
• Sieger, Peter, Dr.
88441 Mittelbiberach (DE)
• Türck, Dietrich, Dr.
89077 Ulm (DE)

(54) Neue galenische Zubereitungsformen von Meloxicam zur oralen Applikation

(57) Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Meloxicamsalzes einer anorganischen oder organischen Base zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform, aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, entsprechende Arzneimittelformen, die durch Direkttablierung hergestellt werden sowie das Verfahren zu deren Herstellung.

EP 0 945 134 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft neue galenische Zubereitungsformen des zu den NSAID's (non-steroidal-antiinflammatory drugs) zählenden Wirkstoffs Meloxicam zur oralen Applikation und Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0002] Die in der Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzten Arzneistoffe weisen oft sowohl antiphlogistische als auch analgetische Eigenschaften auf. Aus diesem Grund werden sie auch neben der Behandlung chronischer rheumatischer Erkrankungen für akute rheumatische Schübe sowie zur akuten Schmerztherapie eingesetzt.

[0003] Viele dieser Arzneistoffe weisen nur eine geringe Löslichkeit auf und werden aus diesem Grunde vom Körper nur langsam absorbiert. Bei der Behandlung akuter Schmerzen ist eine schnelle Wirkstoffanflutung wesentlich, um einen schnellen Wirkungseintritt zu gewährleisten. Es ist deshalb sehr häufig erforderlich, die Lösungsgeschwindigkeit sowie Löslichkeit entsprechender Wirkstoffe heraufzusetzen.

[0004] Für bekannte Arzneistoffe in diesem Indikationsgebiet wurden hierbei unterschiedliche Wege beschritten, z.B. wurden Ibuprofen und Diclofenac in Form ihrer Salze oder Piroxicam als β -Cyclodextrin-Einschlußverbindungen eingesetzt. Dennoch zeigen diese Wirkstoffe nach oraler Applikation eine nicht immer für eine schnelle Wirkung ausreichende Plasmakonzentration innerhalb kurzer Zeit. Die pharmakokinetischen Unterschiede von Ibuprofen-Lysinat im Vergleich mit der Ibuprofen-Säure sind z. B. in Int. J. Clin. Pharmacol. , Ther. Toxicol. , Vol. 27, No. 7, 324 - 328 (1989) beschrieben. Es wird angegeben, daß der mittlere Peak-Plasmaspiegel gemessen an 8 fastenden Probanden im Falle des Ibuprofen-Lysinats (1000 mg, Filmtablette) im Mittel 0,55 h nach Applikation erzielt wurde und 69,1 μ g/ml betrug, während die entsprechenden Werte für die Ibuprofen-Säure (600 mg, Zucker-beschichtete Tablette) mit 0,89 h und 50,8 μ g/ml angegeben sind. Bei nicht-fastenden Probanden verlieren die Unterschiede nach Angabe der Autoren an statistischer Signifikanz und betragen für Ibuprofen-Lysinat 50,3 μ g/ml nach 1,18 h sowie für Ibuprofen-Säure 44,6 μ g/ml nach 1,55 h.

[0005] Meloxicam (4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazoly)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid) ist ein neuartiges Antirheumaticum, das sich durch seine gute Magenverträglichkeit bei den für eine Therapie notwendigen Dosierungen auszeichnet. Der Wirkstoff und dessen Natrium- sowie N-Methyl-D-glucaminsalz (Megluminsalz) sind in der EP-A-0 002 482 beschrieben. Die entzündungshemmenden sowie schmerzstillenden Eigenschaften von Meloxicam machen diesen Wirkstoff auch für einen Einsatz bei einer Schmerztherapie sehr interessant. Der Wirkstoff besitzt jedoch nur eine geringe Löslichkeit in dem sauren Bereich, der im oberen Teil des Magen-Darm-Kanals vorherrscht. Seine Absorption findet daher mit einer zeitlichen Verzögerung zur Einnahme statt. Maximale Plasmaspiegel werden je nach Formulierung innerhalb von 2 - 8 Stunden erzielt. Die Wirkdauer ist jedoch langanhaltend und die Wirksamkeit sehr hoch. In aller Regel ist daher eine einmal tägliche Dosierung ausreichend. Um diesen auch für eine Schmerztherapie interessanten Wirkstoff zur Behandlung akuter Zustände zu erschließen, ist es erforderlich, eine schnelle Absorption und damit verbunden, einen schnellen Wirkungseintritt zu gewährleisten.

[0006] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform von Meloxicam, aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, sodaß die Erzielung eines zur Behandlung akuter Schmerzzustände geeigneten Plasmaspiegels mit ausreichender Schnelligkeit gewährleistet ist.

[0007] Meloxicam ist in der Lage, mit anorganischen Basen Salze zu bilden, beispielsweise das Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz, ebenso wie mit organischen Basen, beispielsweise das Megluminsalz, das Tris-Salz (Tris-(hydroxymethyl)aminomethan) oder Salze mit basischen Aminosäuren wie L-Lysin oder L-Arginin. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Problemstellung sind die Löslichkeiten des Wirkstoffs und seiner Salze von Interesse.

5 Tabelle 1: Sättigungslöslichkeit von Meloxicam und seinen Salzen in verschiedenen
10 Lösungsmedien

Medium	Löslichkeit bei Raumtemperatur [mg/100 ml]			
	Meloxicam	Natriumsalz	Ammonium- salz	Meglumin- salz
0,1 N Salzsäure (pH 1)	0,09	0,05	0,04	0,1
	0,05	0,02	0,02	0,04
	0,2	785	230	860
	ca. 100	635	285	1290
	231	1215	440	2315
	2570	1215	1960	2900

30

[0008] Aus den Daten der Tabelle 1 läßt sich folgendes feststellen:

5 Sowohl Meloxicam als auch Meloxicamsalze sind in wässrigen Systemen bei pH-Werten ≤ 4 nur sehr gering löslich, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in der Löslichkeit der verschiedenen Verbindungen feststellen lassen. Mit steigendem pH-Wert zwischen 4 und 10 steigt die Löslichkeit der Meloxicamsalze, insbesondere des Natrium- und Megluminsalzes, signifikant stärker an als diejenige des freien Meloxicams, bei sehr hohen pH-Werten nivelliert sich der Effekt der Löslichkeitszunahme. Das freie Meloxicam zeigt eine wesentliche Erhöhung der Löslichkeit erst bei pH-Werten oberhalb 7. Bei pH 13 weisen Meloxicam und seine Salze keine wesentlichen Löslichkeitsunterschiede mehr auf. Dementsprechend können für Meloxicamsalze bei pH-Werten oberhalb 4, beim freien Meloxicam erst bei pH-Werten oberhalb 7 prinzipiell erhöhte Lösungsgeschwindigkeiten erwartet werden.

[0009] Es ist bekannt, daß der pH-Wert des Magensaftes, insbesondere bei nüchternen Patienten, zwischen 1 und 6 schwanken kann, bei nicht nüchternen Patienten liegt er meist zwischen 3 und 5.

40 [0010] Da Meloxicamsalze mit Basen in dem im Magen vorherrschenden sauren pH-Bereich eine sehr geringe Löslichkeit aufweisen, wäre zu erwarten, daß ein festes Meloxicam-Salz in dieser Umgebung nur sehr langsam in Lösung und damit zur Resorption gebracht werden kann oder ein bereits gelöstes entsprechendes Meloxicam-Salz in dieser Umgebung ausfällt. Ein wesentlicher Unterschied im Resorptionsverhalten wäre zwischen Meloxicam und seinen Salzen unter diesen Bedingungen aufgrund der Löslichkeitsdaten nicht zu erwarten. Dagegen wäre zu erwarten, daß Salze von Meloxicam mit Basen im weniger sauren Milieu des Dünndarms im Vergleich zum freien Meloxicam beschleunigt und in erhöhtem Maße in Lösung gehen und dort entsprechend schneller absorbiert werden als das freie Meloxicam. Die Freisetzung und Resorption des Wirkstoffs erst im Dünndarm, wobei der Wirkstoff während der Passage durch den Magen durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt werden könnte, ist jedoch zur Lösung der vorliegenden Aufgabe ungeeignet. Die Passage durch den Magen nach Einnahme einer entsprechenden Arzneimittel-form nimmt zuviel Zeit in Anspruch, sodaß eine wirksame Bekämpfung von Akutschmerz nicht mit befriedigender Schnelligkeit erfolgen kann. Ferner wäre der Zeitverlauf des Wirkungseintritts stark abhängig von der aufgenommenen Nahrung und damit individuellen Schwankungen unterworfen.

50 [0011] Bei der Auswahl einer geeigneten Wirkstoff-Form zur Entwicklung einer zur Lösung der gestellten Aufgabe geeigneten Formulierung sind neben den pH-abhängigen Löslichkeiten auch weitere physikalisch-chemische Eigenschaften

von Meloxicam und seiner Salze zu berücksichtigen. Polymorphie der aktiven Komponente, etwa das Vorliegen verschiedener kristalliner, unterschiedlich solvatisierter oder amorpher Modifikationen, kann die chemischen, biologischen und pharmazeutischen Eigenschaften eines Arzneimittels wesentlich beeinflussen. Das Meloxicam-Megluminsalz zeigt eine hohe Tendenz, verschiedene polymorphe Formen zu bilden und kristallisiert aus verschiedenen organischen

5 Lösungsmitteln, beispielsweise aus Aceton, Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser (8:2, v/v) und Isopropanol, in verschiedenen kristallinen Modifikationen, die 4-5% Hydratwasser enthalten, wie sich durch mikroskopische, IR-spektroskopische und thermische Analyse sowie Röntgen-Pulver-Diffraktometrie zeigen lässt. Eine Übersicht über die vorliegende Polymorphie zeigt Abbildung 1. Ferner zeigt das Meloxicam-Megluminsalz nur eine geringe Tendenz zur spontanen Kristallisation.

10 [0012] Die kristalline Monohydrat-Modifikation des Meloxicam-Megluminsalzes ist hygroskopisch, während das Meloxicam-Natriumsalz keine hygroskopischen Eigenschaften aufweist. Unter Raumbedingungen ist das Monohydrat des Meloxicam-Megluminsalzes die stabile Modifikation, wobei jedoch bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von über 75% ein Dihydrat gebildet wird. Aus dem Dihydrat kann das eingeschlossene Wasser nur unter Bedingungen sehr hoher Trockenheit entfernt werden. Nach Dehydratisierung wird jedoch keine stabile wasserfreie Modifikation erhalten, sondern 15 die wasserfreie Form absorbiert sehr rasch Wasser unter Bildung der bei Raumbedingungen stabilen Monohydratform. Das Wasser-Sorptions/Desorptionsverhalten von Meloxicam-Meglumin zeigt einen Hysteresis-Effekt. Durch intensives Trocknen über einen längeren Zeitraum geht die wasserfreie Form mehr und mehr in eine amorphe Form über, nach 24 h bei 100 °C ist das Material völlig amorph.

20 [0013] Insbesondere die Polymorphie und Hygroskopie des Meloxicam-Megluminsalzes ließen erhebliche Schwierigkeiten für die Verwendung dieser Form des Wirkstoffs in einer pharmazeutischen Formulierung erwarten, da nur eine reproduzierbar herstellbare, einheitliche und stabile Modifikation eingesetzt werden kann.

25 [0014] Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß Meloxicam aus den mit Basen gebildeten Salzen trotz der geringen Löslichkeit bei niedrigen pH-Werten, die dem im Magen vorliegenden Milieu entsprechen, nach der Einnahme wesentlich schneller und in größeren Mengen für eine Absorption zur Verfügung steht als das neutrale Meloxicam. Das Ansteigen der Plasmaspiegel nach oraler Applikation der Salze des Meloxicams erfolgt wesentlich schneller als bei Verwendung des reinen Meloxicams. Das hohe Ausmaß und die Schnelligkeit des durch Meloxicamsalze, insbesondere durch das Meloxicam-Megluminsalz, erzielbaren Plasmaspiegelanstiegs konnten unter Berücksichtigung der Eigenschaften der aus dem Stand der Technik bekannten NSAID-Salze vom Fachmann nicht erwartet werden. Der Effekt der Löslichkeitssteigerung durch Verwendung eines Meloxicam-Salzes erfolgt in vivo überraschenderweise auch bei erniedrigten pH-Werten. So wird ermöglicht, daß auch unmittelbar nach Applikation schon große Mengen des Wirkstoffes gelöst werden und damit für eine Aufnahme durch den Körper zur Verfügung stehen.

30 [0015] Aus Beispiel 7 zusammen mit Abbildung 4 ist ersichtlich, daß nach peroraler Applikation einer erfindungsgemäßen Meloxicamsalz-Formulierung der Plasmaspiegel erheblich schneller ansteigt, als nach Applikation einer konventionellen Kapselformulierung des neutralen Wirkstoffs. Bereits 15 min nach Applikation der erfindungsgemäßen Meloxicam-Megluminsalz-Formulierung wird ein Plasmaspiegel von 286 ng/ml erzielt, welcher schon nahezu den minimalen Plasmakonzentrationen im steady-state entspricht, während auch 30 min nach Applikation der Vergleichsformulierung noch kein nennenswerter Plasmaspiegel (42 ng/ml) nachgewiesen werden kann. Ferner wird durch die erfindungsgemäße Formulierung nach knapp 2 Stunden ein maximaler Plasmaspiegel von 812 ng/ml erreicht, der etwa doppelt so hoch ist, als der mit der Vergleichsformulierung erzielte minimale steady-state Plasmaspiegel (der maximale Plasmaspiegel wurde aufgrund der zeitlichen Variabilität nicht aus der Mittelwertskurve der Abbildung 4, sondern aus den zugrundeliegenden individuellen Kurven bestimmt). Es kann demnach sowohl ein schneller Wirkungseintritt als auch eine besonders hohe Wirksamkeit in den ersten 2-3 Stunden nach Einnahme einer erfindungsgemäßen Formulierung, insbesondere einer Meloxicam-Megluminsalz-Formulierung, erwartet werden, was für die Bekämpfung akuter Schmerzzustände von Bedeutung ist. Mit der Vergleichsformulierung wird dagegen kein Plasmaspiegel-Peak erzielt, 45 sondern der Plasmaspiegel steigt kontinuierlich bis zum Erreichen eines Plateaus im steady state an.

40 [0016] Andere Ansatzpunkte zur Lösung der Aufgabe der vorliegenden Erfindung, etwa die Bildung von Einschlußverbindungen von Meloxicam mit β -Cyclodextrin, erbrachten keine ausreichend hohen Plasmakonzentrationen innerhalb kurzer Zeit. Ebenso war die Verpressung eines Gemisches der beiden Einzelkomponenten Meloxicam und Meglumin nicht zur Lösung der Aufgabe der vorliegenden Erfindung geeignet.

50 [0017] Gegenstand der Erfindung ist demnach die Verwendung eines Meloxicamsalzes einer anorganischen oder organischen Base zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform, aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, insbesondere zur Behandlung akuter rheumatischer Schübe sowie zur Bekämpfung des Akutschmerzes. Hierbei kommen beispielsweise das Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz, das Megluminsalz, das Tris-Salz oder das Salz einer basischen Aminosäure wie L-Lysin oder L-Arginin in Frage. Bevorzugt sind das Meloxicam-Megluminsalz und das Meloxicam-Natriumsalz, besonders bevorzugt ist das Meloxicam-Megluminsalz, beispielsweise das Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat oder insbesondere das Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat.

55 [0018] Um nach peroraler Applikation eine schnelle Wirkstofffreisetzung sicherzustellen, ist es weiterhin vorteilhaft,

wenn die hergestellte Arzneiform eine sehr kurze Zerfallzeit aufweist, da in der Regel erst nach dem Zerfall eine Wirkstofffreisetzung in verstärktem Maße stattfinden kann. Es hat sich herausgestellt, daß eine ausreichend kurze Zerfallszeit auch dann erreicht werden kann, wenn der Wirkstoff zusammen mit geeigneten Hilfsstoffen wie Laktose, Dicalciumphosphat, Cellulose sowie geeigneten Zerfallhilfsmitteln wie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon oder Natriumstärke direkttabletliert wird, also die entsprechenden Pulvermischungen ohne eine sonst weitgehend übliche Granulation des Pulvers vor der Verpressung direkt zu Tabletten verpreßt werden. Dies bietet den Vorteil eines vereinfachten und billigeren Herstellverfahrens.

[0019] Ein zweiter Gegenstand der Erfindung ist demnach eine oral applizierbare, feste Arzneimittelform von Meloxicam, aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, insbesondere zur Behandlung akuter rheumatischer Schübe sowie zur Bekämpfung des Akutschmerzes, dadurch gekennzeichnet, daß Meloxicam in Form eines Salzes mit einer anorganischen oder organischen Base, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfsstoffen oder/und Trägerstoffen, in einer schnell zerfallenden, durch Direkttabletierung hergestellten Tablette vorliegt.

[0020] Geeignete Salze mit einer anorganischen Base sind beispielsweise das Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz des Meloxicams. Als Salze mit organischen Basen kommen beispielsweise das Megluminsalz, das Tris-Salz oder ein Salz des Meloxicams mit einer basischen Aminosäure wie L-Lysin oder L-Arginin in Betracht. Als besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung haben sich das Meglumin- und das Natriumsalz des Meloxicams erwiesen, wobei das Meloxicam-Megluminsalz besonders bevorzugt ist, beispielsweise das Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat oder insbesondere das Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat.

[0021] Als Hilfsstoffe oder Trägerstoffe kommen beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat und verschiedene Stärken in Betracht.

[0022] Ein dritter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform von Meloxicam, die eine kurze Zerfallszeit besitzt und aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, insbesondere zur Behandlung akuter rheumatischer Schübe sowie zur Bekämpfung des Akutschmerzes, dadurch gekennzeichnet, daß ein gegebenenfalls pulverisiertes Meloxicamsalz einer anorganischen oder organischen Base mit geeigneten pulverisierten Hilfsstoffen und / oder Trägerstoffen innig vermischt und ohne Granulation des Pulvers vor der Verpressung direkt zu Tabletten verpreßt wird. Es kommen hierbei beispielsweise die vorstehend genannten Meloxicamsalze in Frage, wobei das Meglumin- und das Natriumsalz des Meloxicams bevorzugt sind. Besonders bevorzugt ist das Meloxicam-Megluminsalz, beispielsweise das Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat oder insbesondere das Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat.

[0023] Wie eingangs erwähnt, ließen insbesondere die Polymorphie und Hygraskopie des Meloxicam-Megluminsalzes erhebliche Schwierigkeiten für die Verwendung des Wirkstoffs in dieser Form zur Lösung der Aufgabe der Erfindung erwarten, da in einer pharmazeutischen Formulierung nur eine reproduzierbar herstellbare, einheitliche und stabile Modifikation einsetzbar ist. Überraschenderweise kann diese Bedingung mit dem Meloxicam-Megluminsalz erfüllt werden, wenn bei der Kristallisation des Salzes aus einer Mischung aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser der Mischung Impfkristalle bestehend aus kristallinem Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat, vorzugsweise Impfkristalle einer zuvor aus Aceton/Wasser kristallisierten Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat-Form, zugesetzt werden. Es wird dann reproduzierbar und einheitlich ein Produkt übereinstimmend mit der Kristallform der eingesetzten Impfkristalle erhalten.

[0024] Aus dem so hergestellten kristallinen Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat läßt sich durch Konditionieren des Monohydrats bei hoher Luftfeuchtigkeit das kristalline Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat erhalten.

[0025] Aufgrund der niedrigen Tendenz zur spontanen Kristallisation und der hohen Tendenz zur Bildung unterschiedlicher polymorphe Formen empfiehlt es sich, im letzten Schritt der Herstellung des festen Meloxicam-Megluminsalzes für die pharmazeutische Verwendung die Lösung mit Kristallen der gewünschten Monohydratform anzuimpfen. Falls gewünscht, läßt sich aus der Monohydratform dann, wie vorstehend erwähnt, die Dihydratform erhalten. Das Syntheschema ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

[0026] Ein vierter Gegenstand der Erfindung ist demnach das kristalline Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat und ein Verfahren zu dessen Herstellung, in dem Meloxicam und Meglumin in einer Mischung aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser erhitzt werden und die Mischung zur Kristallisation mit Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat-Impfkristallen versetzt wird.

[0027] Als organisches Lösungsmittel kommen beispielsweise Aceton, Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Frage, vorzugsweise Aceton, Ethanol, Tetrahydrofuran und Dioxan. Besonders bevorzugt sind Aceton und Ethanol, insbesondere jedoch Aceton.

[0028] In der Mischung können organisches Lösungsmittel und Wasser im Volumenverhältnis von 10:1 bis 100:1, vorzugsweise in einem Verhältnis von 20:1 bis 50:1 oder besonders bevorzugt in einem Verhältnis von 35:1 bis 45:1 eingesetzt werden, wobei ein Verhältnis von etwa 40:1 bei Verwendung von Aceton besonders geeignet ist.

[0029] Meloxicam und Meglumin können beispielsweise in einem molaren Verhältnis von 1:1,5 bis 1,5:1 eingesetzt werden, vorzugsweise in einem molaren Verhältnis von 1:1,2 bis 1,2:1, insbesondere jedoch in äquimolarem Verhältnis.

[0030] Zweckmäßigerverweise kann die Mischung unter Zusatz von Aktivkohle erhitzt werden, die vor dem Zusatz der

Impfkristalle wieder entfernt wird.

[0031] Die Menge der zugesetzten Impfkristalle ist abhängig vom verwendeten Lösungsmittelsystem und der Ansatzgröße. Beispielsweise können bei einem Ansatz von A = 12,5 kg Meloxicam der Mischung B = 5 bis 50 g Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat-Impfkristalle (Gew.-Verhältnis A : B = 125 : 0,05 - 0,5) zugefügt werden, wobei bei Verwendung des Lösungsmittels Aceton/Wasser ein Zusatz von 5 bis 30 g, insbesondere beim Verhältnis Aceton : Wasser = 40:1 jedoch ein Zusatz an Impfkristallen von 10 bis 15 g besonders geeignet ist. Es ist dem Fachmann ohne weiteres möglich, die geeignete Menge an Impfkristallen bei gegebener Ansatzgröße und gegebenem Lösungsmittelsystem zu ermitteln.

[0032] Nach Zusatz: der Impfkristalle wird die Mischung auf 10 bis 30 °C abgekühlt, zweckmäßigerweise jedoch auf 10 eine Temperatur von etwa 20 °C. Vorzugsweise wird die Mischung anschließend nochmals bis zum Rückfluß erhitzt und dann langsam auf eine Temperatur zwischen 10 und 30 °C abgekühlt, bevorzugt auf 15 bis 25°C, zweckmäßigerweise jedoch auf etwa 20 °C. Hierbei entsteht eine feinkristalline Kristallsuspension des gewünschten Meloxicam-Megluminsalz Monohydrats, die auf übliche Weise aufgearbeitet wird.

[0033] Ein fünfter Gegenstand der Erfindung ist das kristalline Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat und ein Verfahren 15 zu dessen Herstellung, in dem kristallines Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat bei hoher Luftfeuchtigkeit konditioniert wird. Die Konditionierung wird durch Lagerung während mindestens eines Tages, bevorzugt während mindestens fünf Tagen, bei hoher relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Die relative Luftfeuchtigkeit sollte hierbei mindestens 75 %, bevorzugt mindestens 85 %, betragen.

[0034] Ein sechster Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform enthaltend Meloxicam in Form des Meloxicam-Megluminsalz Monohydrats, die eine kurze Zerfallszeit 20 besitzt und aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, insbesondere zur Behandlung akuter rheumatischer Schübe sowie zur Bekämpfung des Akutschmerzes, in dem Meloxicam und Meglumin in einer Mischung aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser erhitzt werden, die Mischung zur Kristallisation mit Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat-Impfkristallen versetzt wird, anschließend auf 25 übliche Weise kristallines Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat isoliert und gewünschtenfalls pulverisiert wird und anschließend das Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat mit geeigneten pulverisierten Hilfsstoffen und / oder Trägerstoffen innig vermischt und ohne Granulation des Pulvers direkt zu Tabletten verpreßt wird.

[0035] Ein siebter Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform enthaltend Meloxicam in Form des Meloxicam-Megluminsalz Dihydrats, die eine kurze Zerfallszeit besitzt 30 und aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, insbesondere zur Behandlung akuter rheumatischer Schübe sowie zur Bekämpfung des Akutschmerzes, in dem kristallines Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat bei hoher relativer Luftfeuchtigkeit konditioniert wird, das so erhaltene Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat gewünschtenfalls pulverisiert und anschließend mit geeigneten pulverisierten Hilfsstoffen und / oder Trägerstoffen innig vermischt und ohne Granulation direkt zu Tabletten verpreßt wird.

[0036] Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1: Meloxicam Megluminsalz Monohydrat

[0037] 12,5 kg (35,57 Mol) Meloxicam und 6,9 kg (35,57 Mol) Meglumin werden unter Röhren nacheinander in eine 40 Mischung aus 275 l Aceton und 7 l Wasser in einem geeigneten Reaktor I eingetragen, anschließend wird 1 kg technische Aktivkohle zugegeben. Die Reaktionsmischung wird erhitzt und 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Danach wird die Mischung über ein Druckfilter in einen Zweiten Reaktor II abgedrückt. Reaktor I und der Druckfilter werden mit 10 l Aceton nachgewaschen. Die Mischung wird mit 10 - 15 g Meloxicam Megluminsalz Monohydrat-Impfkristallen versetzt, auf 20 °C gekühlt und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung erhitzt, 15 Minuten 45 am Rückfluß gekocht und dann langsam auf 20°C abgekühlt, wobei eine feinkristalline Kristallsuspension entsteht. Diese wird 15 Stunden bei 20°C gerührt. Danach wird die Kristallsuspension über eine Zentrifuge abgeschleudert und anschließend trockengeschleudert. Der Schleuderkuchen wird mit 35 l Aceton gewaschen und erneut trockengeschleudert. Das Produkt wird im Trockenschränk bei 20 - 35 °C mit Frischluft während etwa 24 Stunden getrocknet. Ausbeute: 90,1 % d. Th.; schwach gelbes, kristallines Pulver, nadelförmige Kristalle; Schmelzpunkt: 120 °C.

[0038] Das so erhaltene kristalline Meloxicam Megluminsalz Monohydrat wurde IR-spektroskopisch, mittels Röntgen-Pulver Diffraction (X-Ray Powder Diffraction) und mittels thermischer Analyse (Thermogravimetrie = TG; Differential Scanning Calorimetry = DSC) untersucht.

1.1 IR Spektroskopie

[0039]

Gerät: Nicolet FTIR Spectrometer Magna - IR 550

Software: Nicolet Software Packet OMNIC, Version 1.20

Technik: Transmittance,
KBr-Pellets (2.5 μ mol Substanz/300 mg KBr),
N₂-Spülung (Fluß: 15 l N₂/min)

5

[0040] Das FTIR-Spektrum ist in Abbildung 5 wiedergegeben.

Im Vergleich mit dem FTIR-Spektrum der Dihydratform zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der aufgespaltenen Bande bei etwa 1300 cm⁻¹ im Spektrum der Monohydratform, ansonsten sind die Spektren sehr ähnlich.

10 1.2 Röntgen-Pulver Diffraktion

[0041]

Gerät: Philips X-Ray Pulver Diffractometer,
CuK_α-Strahlung, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$, 35 mA, 35 kV

15

Software: Software Paket GUFI 4.06 zur Daten Interpretation,
Software Paket ORIGIN zur Daten Präsentation

Parameter: Range: 3 - 50 ° 2Θ
Step scan: 0.01 ° 2Θ Schrittweite, 2 sec Zählzeit für jeden Schritt

20

Tabelle 2

Pulver X-Ray Reflexe und deren Intensitäten (normalisiert), Meloxicam Meglumin-salz Monohydrat			
	$2\Theta_{\text{exp}}$ [°]	d_{exp} [Å]	Intensität I/I_0
30	6.50	13.6	32
	11.26	7.85	9
	13.03	6.79	78
	13.42	6.59	61
35	14.92	5.93	90
	15.91	5.57	10
	16.66	5.32	7
	17.84	4.97	20
40	18.38	4.82	20
	18.58	4.77	47
	19.24	4.61	25
	20.29	4.37	5
45	20.47	4.34	16
	21.97	4.04	13
	22.72	3.91	3
	23.18	3.84	7
50	23.34	3.81	4
	23.49	3.78	4
	23.79	3.74	8
	23.97	3.71	6

Tabelle 2 (fortgesetzt)

Pulver X-Ray Reflexe und deren Intensitäten (normalisiert), Meloxicam Meglumin-salz Monohydrat			
	$2\Theta_{\text{exp}} [^{\circ}]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	Intensität I/I ₀
5	25.45	3.50	13
10	25.83	3.45	100
15	26.30	3.39	14
20	26.95	3.31	6
25	27.25	3.27	4
30	27.89	3.20	3
	28.55	3.12	3
	29.09	3.07	7
	29.53	3.02	10
	30.18	2.96	8
	31.19	2.87	4
	36.01	2.49	9
	36.16	2.48	8
	37.73	2.38	8
	38.64	2.33	6
	39.78	2.26	8

[0042] Das Röntgen-Pulver Diffraktions-Pattern ist in Abbildung 6 wiedergegeben.

35 1.3 Thermische Analyse

[0043]

TG:

40 Gerät: Mettler Microbalance M3, Temperature-controller TC15
 Software: Mettler Software Paket STAR
 Technik: γ -Al₂O₃ Schmelziegel, Heizrate: 10 K/min, N₂-Atmosphäre
 DSC:
 Gerät: Mettler DSC-20, temperature controller TC15
 45 Software: Mettler Software Paket STAR
 Technik: offene Al Schmelziegel, Heizrate: 3 und 10 K/min, N₂-Atmosphäre

[0044] Es kann eine klare Korrelation der im DSC-Diagramm beobachteten endothermen Peaks mit Dehydratisie-
 rungs- bzw. Schmelzprozessen festgestellt werden. Dehydratisierung und Schmelzen sind klar getrennte Prozesse.

50 Das DSC-Diagramm ist in Abbildung 8 wiedergegeben.

Beispiel 2: Meloxicam Megluminsalz Dihydrat

[0045] Kristallines Meloxicam Megluminsalz Dihydrat wird durch Lagerung des gemäß Beispiel 1 erhaltenen kristal-
 linen Meloxicam Megluminsalz Monohydrats während fünf Tagen über gesättigter Kaliumchloridlösung bei einer relati-
 ven Luftfeuchtigkeit von 86 % und einer Temperatur von 20 °C erhalten.

[0046] Das so erhaltene kristalline Meloxicam Megluminsalz Dihydrat wurde IR-spektroskopisch, mittels Röntgen-
 Pulver Diffraktion (X-Ray Powder Diffraction) und mittels thermischer Analyse (Thermogravimetrie = TG; Differential

Scanning Calorimetry = DSC) untersucht. Es wurden die in Beispiel 1 genannten Geräte, Software und Parameter verwendet.

2.1 IR Spektroskopie: Das FTIR-Spektrum ist in Abbildung 5 wiedergegeben.

5

2.2 Röntgen-Pulver Diffraktion:

[0047]

10

Tabelle 3

15

Pulver X-Ray Reflexe und deren Intensitäten (normalisiert), Meloxicam Megluminsalz Dihydrat			
	$2\Theta [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	$I/I_0 [\%]$
	5,99	14,8	13
	6,95	12,7	13
20	7,36	12,0	41
	7,82	11,3	22
	8,25	10,7	18
25	8,47	10,4	38
	10,32	8,6	32
	10,85	8,2	18
	11,86	7,46	29
30	12,61	7,01	26
	13,46	6,58	49
	13,81	6,41	19
35	14,29	6,20	37
	14,48	6,11	42
	14,97	5,92	53
	15,28	5,80	96
40	16,88	5,25	65
	17,39	5,10	39
	17,78	4,99	42
45	18,41	4,81	25
	19,08	4,65	50
	19,55	4,54	14
	20,10	4,41	28
50	21,12	4,20	24
	21,70	4,09	19
	21,95	4,05	25
55	22,80	3,90	26
	25,65	3,47	100
	26,02	3,42	43

Tabelle 3 (fortgesetzt)

Pulver X-Ray Reflexe und deren Intensitäten (normalisiert), Meloxicam Megluminsalz Dihydrat		
$2\Theta [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	$I/I_0 [\%]$
27,04	3,30	35
27,37	3,26	26
28,29	3,15	19
28,92	3,09	14
30,43	2,94	13

5

10

15

[0048] Das Röntgen-Pulver Diffraktions-Pattern ist in Abbildung 6 wiedergegeben.

2.3 Thermische Analyse

20 [0049] Eine klare Korrelation der im DSC-Diagramm beobachteten endothermen Peaks ist nicht möglich, da Dehydratisierungs- und Schmelzprozesse überlappen.

Die erhaltenen TG/DSC-Diagramme sind in Abbildung 8 und 9 wiedergegeben.

Das DSC Diagramm der Dihydratform ist sehr charakteristisch mit einem breiten und strukturierten endothermen Peak zwischen Raumtemperatur und 130 °C. Fünf klare Minima sind bei etwa 45, 65, 85, 115 und 125 °C sichtbar. Der Vergleich mit dem DSC-Diagramm der Monohydratform in Abbildung 8 zeigt klar die Differenzen zwischen diesen beiden Hydratformen. Gemeinsam sind lediglich die Endothermen bei etwa 85-90 °C (Dehydratisierungsschritt) und bei etwa 125 °C (Schmelzprozeß).

25 [0050] Meloxicam Megluminsalz Monohydrat kann durch Dehydratisierung in eine wasserfreie Form überführt werden. Die relevanten Parameter des Dehydratisierungsprozesses sind die Temperatur und die Dauer der Dehydratisierung, deren Einfluß durch Röntgen-Pulver Diffraktion beobachtet wurden. Je länger der Dehydratisierungsprozess andauert, umso weniger kristallin ist das resultierende Material. Nach 24 Stunden bei 100 °C ist das Meloxicam Megluminsalz wasserfrei und völlig amorph, während nach einer Stunde bei 80 °C keine Veränderung des eingesetzten Monohydrats festgestellt werden kann. Die nach 1 Stunde bei 80 °C, 15 Stunden bei 70 °C, 20 Stunden bei 80 °C und 24 Stunden bei 100 °C erhaltenen Röntgen-Pulver Diffraktions-Diagramme sind in Abbildung 7 wiedergegeben.

30 [0051] Beispiel 3: Wasserfreies Meloxicam Megluminsalz

35 [0050] Meloxicam Megluminsalz Monohydrat kann durch Dehydratisierung in eine wasserfreie Form überführt werden. Die relevanten Parameter des Dehydratisierungsprozesses sind die Temperatur und die Dauer der Dehydratisierung, deren Einfluß durch Röntgen-Pulver Diffraktion beobachtet wurden. Je länger der Dehydratisierungsprozess andauert, umso weniger kristallin ist das resultierende Material. Nach 24 Stunden bei 100 °C ist das Meloxicam Megluminsalz wasserfrei und völlig amorph, während nach einer Stunde bei 80 °C keine Veränderung des eingesetzten Monohydrats festgestellt werden kann. Die nach 1 Stunde bei 80 °C, 15 Stunden bei 70 °C, 20 Stunden bei 80 °C und 24 Stunden bei 100 °C erhaltenen Röntgen-Pulver Diffraktions-Diagramme sind in Abbildung 7 wiedergegeben.

40 [0051] Beispiel 4: Meloxicam Megluminsalz (Monohydrat) Tabletten, direktverpreßt

45 [0051]

Rezeptur Meloxicam Megluminsalz Tabletten:	Meloxicam Megluminsalz berechnet als Meloxicam Mikrokristalline Cellulose Laktose Polyvinylpyrrolidon (quervernetzt) Magnesiumstearat	7.5 mg 205.5 mg 205.5 mg 22.5 mg 4.5 mg
--	---	---

50 [0052] Die Wirksubstanz (gemahlen oder nicht gemahlen) wird mit den in der Rezeptur angegebenen Hilfsstoffen innig vermischt und direkt zu Tabletten verpreßt.

Herstellung:

Beispiel 5: Meloxicam Natriumsalz Tabletten, direktverpreßt

[0053]

5

10	Rezeptur Meloxicam Natriumsalz Tabletten:	Meloxicam Natriumsalz berechnet als Meloxicam	7.5 mg
		Mikrokristalline Cellulose	209.5 mg
		Laktose	205.5 mg
		Polyvinylpyrrolidon (quervernetzt)	22.5 mg
		Magnesiumstearat	4.5 mg

15

Herstellungsverfahren:

[0054] Das Meloxicam Natriumsalz (gemahlen oder nicht gemahlen), hergestellt beispielsweise entsprechend den Angaben in der EP-A-0 002 482, wird mit den in der Rezeptur angegebenen Hilfsstoffen innig vermischt und direkt zu 20 Tabletten verpreßt.

30

35	Rezeptur Meloxicam Tabletten: (direktverpreßt aus Pulver)	Meloxicam	7.5 mg
		Mikrokristalline Cellulose	210.0 mg
		Laktose	205.0 mg
		Polyvinylpyrrolidon (quervernetzt)	22.5 mg
		Magnesiumstearat	4.5 mg

40

45

50	Rezeptur Meloxicam Tabletten: (verpreßt aus Granulat)	Meloxicam	7.5 mg
		Mikrokristalline Cellulose	210.0 mg
		Laktose	205.0 mg
		Polyvinylpyrrolidon (quervernetzt)	22.5 mg
		Magnesiumstearat	4.5 mg

55 Beispiel 7: Humanversuche zur Verifizierung der Vorteile der erfindungsgemäßen Arzneiform gegenüber einer konventionellen Darreichungsform.

[0056] Die folgenden Formulierungen wurden an 18 Probanden als Einfachgabe im cross over untersucht:

5	Rezeptur Meloxicam Megluminsalz Tabletten (direktverpreßt):	Meloxicam Megluminsalz berechnet als Meloxicam	7.5 mg
		Mikrokristalline Cellulose	205.5 mg
10		Laktose	205.5 mg
		Polyvinylpyrrolidon (quervernetzt)	22.5 mg
		Magnesiumstearat	4.5 mg

15

20	Rezeptur Meloxicam (granuliert) Kapseln:	Meloxicam	7.5 mg
		Natriumcitrat	15.0 mg
25		Mikrokristalline Cellulose	102.0 mg
		Laktose	23.5 mg
		Polyvinylpyrrolidon (löslich)	10.5 mg
		Siliciumdioxid (hochdispers)	3.5 mg
		Polyvinylpyrrolidon (quervernetzt)	16.3 mg
		Magnesiumstearat	1.7 mg

30

[0057] In Abbildung 4 sind die Mittelwerte der erzielten Plasmaspiegel dargestellt. Es ist erkennbar, daß die im in vitro Dissolutionsverfahren festgestellten Unterschiede sich auch an den Blutspiegeln am Menschen nach peroraler Applikation zeigen. Bei Verwendung der schnell freisetzenden Form mit dem Salz des Meloxicams stiegen die Plasmaspiegel schneller an, was zu einer Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel sowie einer Verkürzung der Zeit, die zum Erreichen dieser Spiegel erforderlich ist, führte.

[0058] Bei einem Plasmaspiegel korrelierten Wirkungseintritt ist mit einer solchen Formulierung eine schneller einsetzende analgetische Wirkung zu erzielen.

Patentansprüche

40

1. Verwendung eines Meloxicamsalzes einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise des Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalzes, des Megluminsalzes, des Tris-Salzes oder des Salzes einer basischen Aminosäure, zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform, aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Meloxicamsalz das Natrium- oder Meglumin-salz ist.
3. Oral applizierbare, feste Arzneimittelform von Meloxicam, aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, dadurch gekennzeichnet, daß Meloxicam in Form eines Salzes mit einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise des Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalzes, des Megluminsalzes, des Tris-Salzes oder des Salzes einer basischen Aminosäure, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfsstoffen oder/und Trägerstoffen, in einer schnell zerfallenden, durch Direkttabletterierung hergestellten Tablette vorliegt.
4. Arzneimittelform gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Meloxicamsalz das Natrium- oder Meglumin-salz ist.
5. Verfahren zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform von Meloxicam, die eine kurze Zerfalls-

zeit besitzt und aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, dadurch gekennzeichnet, daß ein gegebenenfalls pulverisiertes Meloxicamsalz einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise das Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz, das Megluminsalz, das Tris-Salz oder das Salz einer basischen Aminosäure, zusammen mit üblichen pulverisierten Hilfsstoffen und / oder Trägerstoffen innig vermischt und ohne Granulation des Pulvers direkt zu Tabletten verpreßt wird.

5 6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Meloxicamsalz das Natrium- oder Megluminsalz ist.

10 7. Kristallines Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat und kristallines Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat.

8. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat, dadurch gekennzeichnet, daß Meloxicam und Meglumin in einer Mischung aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, und Wasser erhitzt 15 werden und die Mischung zur Kristallisation mit Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat-Impfkristallen versetzt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösungsmittel Aceton oder Ethanol verwendet wird.

20 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß in der Mischung organisches Lösungsmittel und Wasser im Volumenverhältnis von 10:1 bis 100:1, vorzugsweise von 20:1 bis 50:1 oder besonders bevorzugt in einem Verhältnis von 35:1 bis 45:1 eingesetzt werden.

11. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß Meloxicam und Meglumin in einem molaren Verhältnis von 1:1,5 bis 1,5:1, vorzugsweise in einem molaren Verhältnis von 1:1,2 bis 1,2:1, eingesetzt werden.

25 12. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß bei einem Ansatz von A = 12,5 kg Meloxicam der Mischung B = 5 bis 50 g Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat-Impfkristalle oder bei einer anderen Ansatzgröße Impfkristalle im entsprechenden Gew.-Verhältnis A : B = 125 : 0,05 - 0,5 zugefügt werden.

30 13. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat, dadurch gekennzeichnet, daß kristallines Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat bei hoher Luftfeuchtigkeit konditioniert wird, vorzugsweise durch Lagerung während mindestens eines Tages bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von mindestens 75 %.

35 14. Verfahren zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform enthaltend Meloxicam in Form des Meloxicam-Megluminsalz Monohydrats, die eine kurze Zerfallszeit besitzt und aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, dadurch gekennzeichnet, daß Meloxicam und Meglumin in einer Mischung aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser erhitzt werden, die Mischung zur Kristallisation mit Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat-Impfkristallen versetzt wird, anschließend auf übliche Weise kristallines Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat isoliert und gewünschtenfalls pulverisiert wird und anschließend das Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat mit geeigneten pulverisierten Hilfsstoffen und / oder Trägerstoffen innig vermischt und ohne Granulation des Pulvers direkt zu Tabletten verpreßt wird.

40 15. Verfahren zur Herstellung einer oral applizierbaren, festen Arzneimittelform enthaltend Meloxicam in Form des Meloxicam-Megluminsalz Dihydrats, die eine kurze Zerfallszeit besitzt und aus der der Wirkstoff schnell freigesetzt und absorbiert wird, zur Schmerztherapie, dadurch gekennzeichnet, daß kristallines Meloxicam-Megluminsalz Monohydrat bei hoher relativer Luftfeuchtigkeit konditioniert wird, das so erhaltene Meloxicam-Megluminsalz Dihydrat gewünschtenfalls pulverisiert und anschließend mit geeigneten pulverisierten Hilfsstoffen und / oder Trägerstoffen innig vermischt und ohne Granulation direkt zu Tabletten verpreßt wird.

50

55

Abbildung 1: Polymorphie des Meloxicam-Megluminsalzes (UHAC 62 MU)

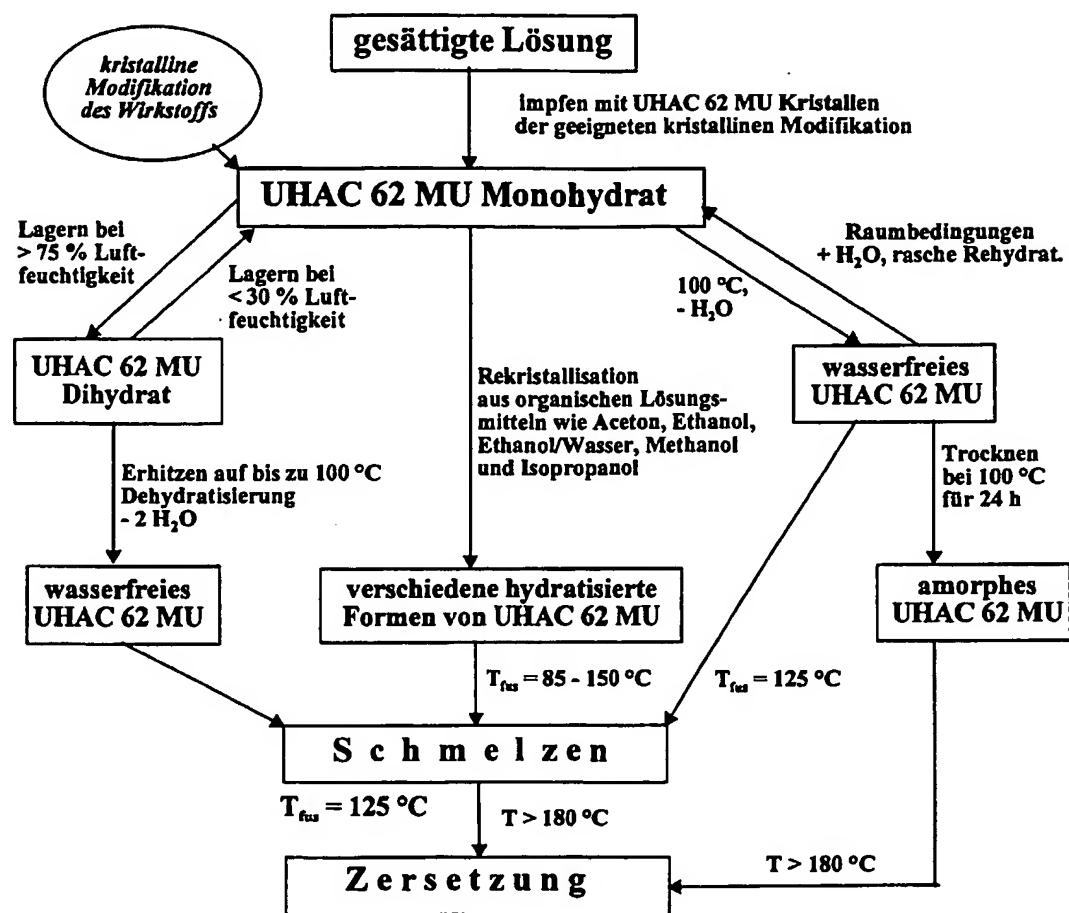


Abbildung 2: Synthese-Schema für Meloxicam-Megluminsalz (UHAC 62 MU)

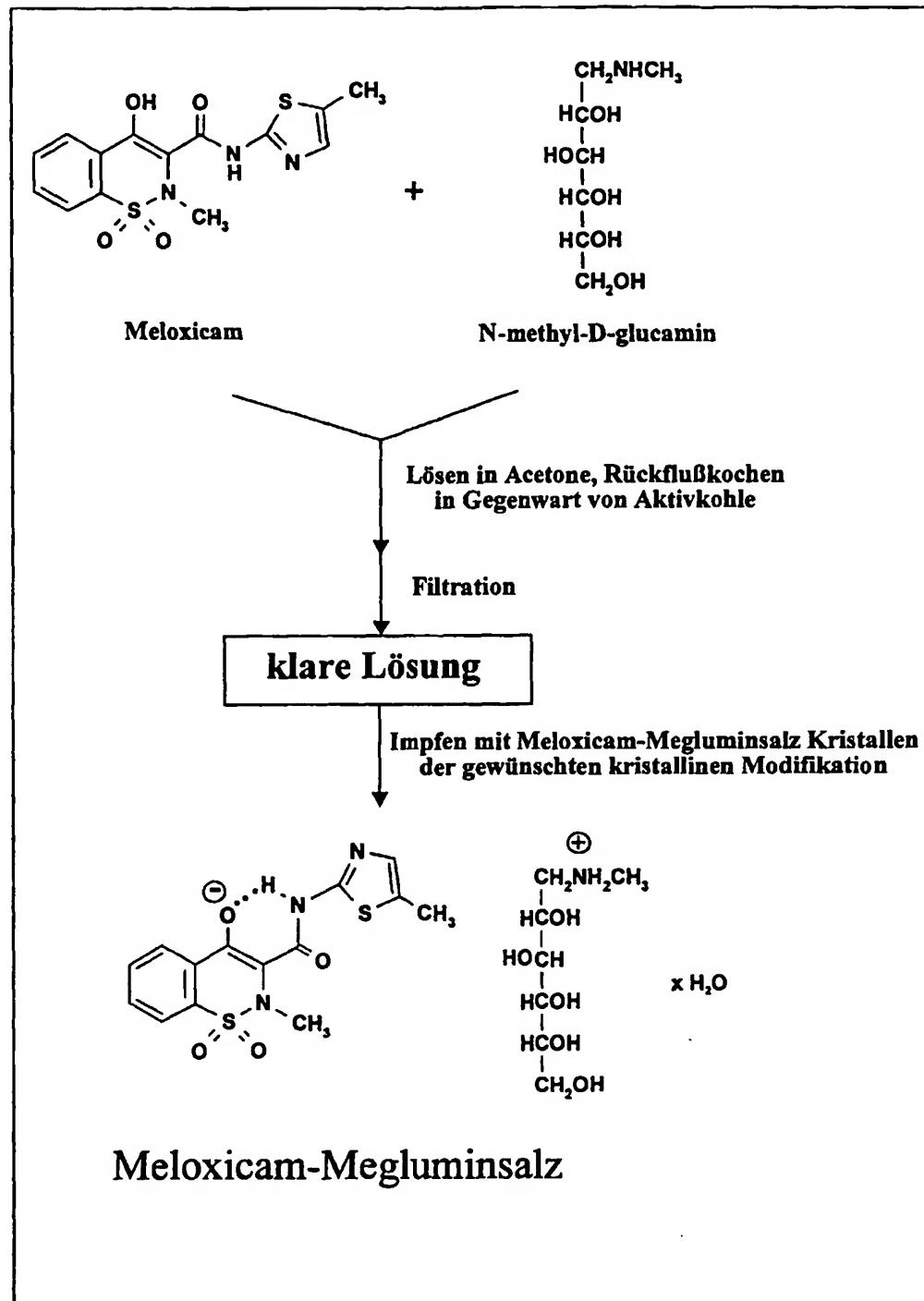


Abbildung 3: Freisetzungsprofile einer direktverpreßten Meloxicam Tabletten- und einer Meloxicam Tablettenformulierung, die aus einem Granulat hergestellt wurde, bei pH 7.5 (Mittelwerte aus Dreifachbestimmung)

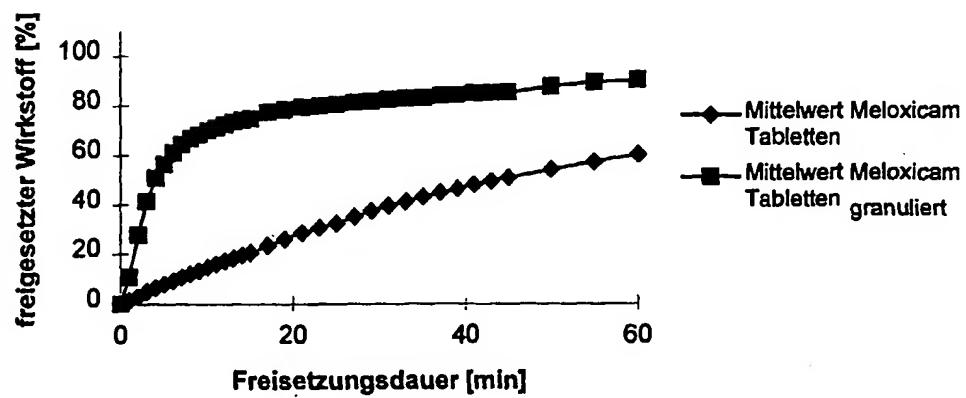


Abbildung 4: Plasmaspiegel einer Tabletten- und einer Kapselformulierung an 18 Probanden im cross over (geometrisches Mittel)

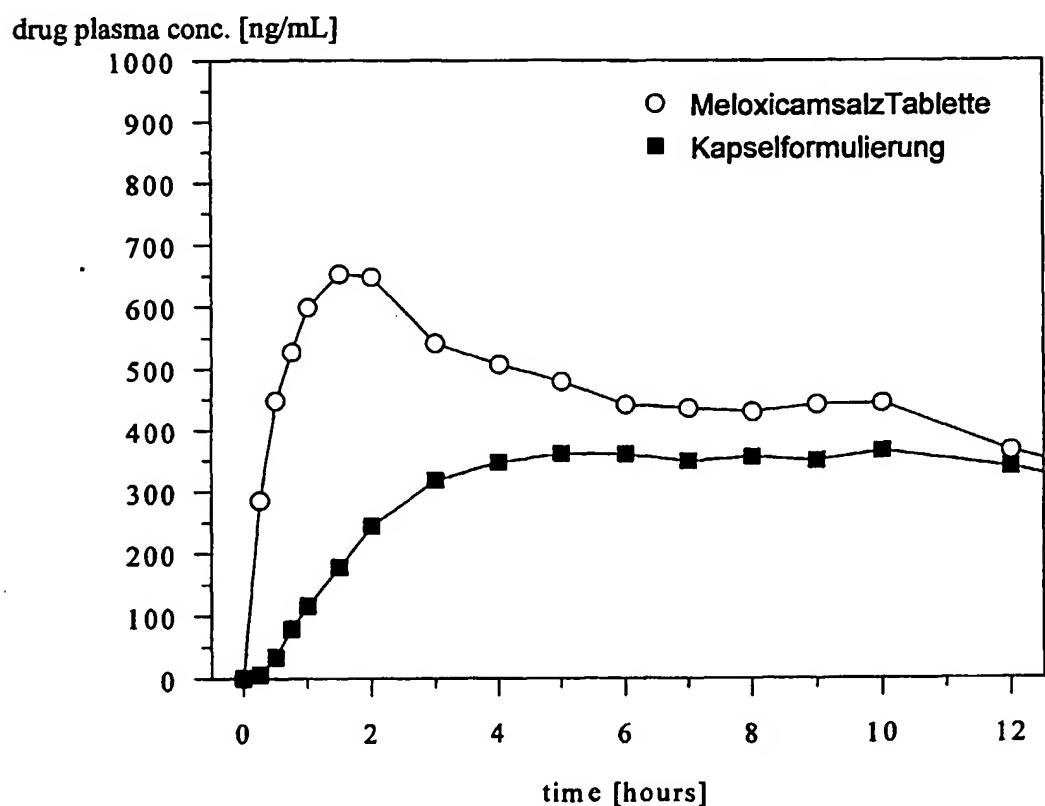


Abbildung 5: Festkörper FTIR Spektren von Meloxicam Megluminsalz Monohydrat (A) und Meloxicam Megluminsalz Dihydrat (B)

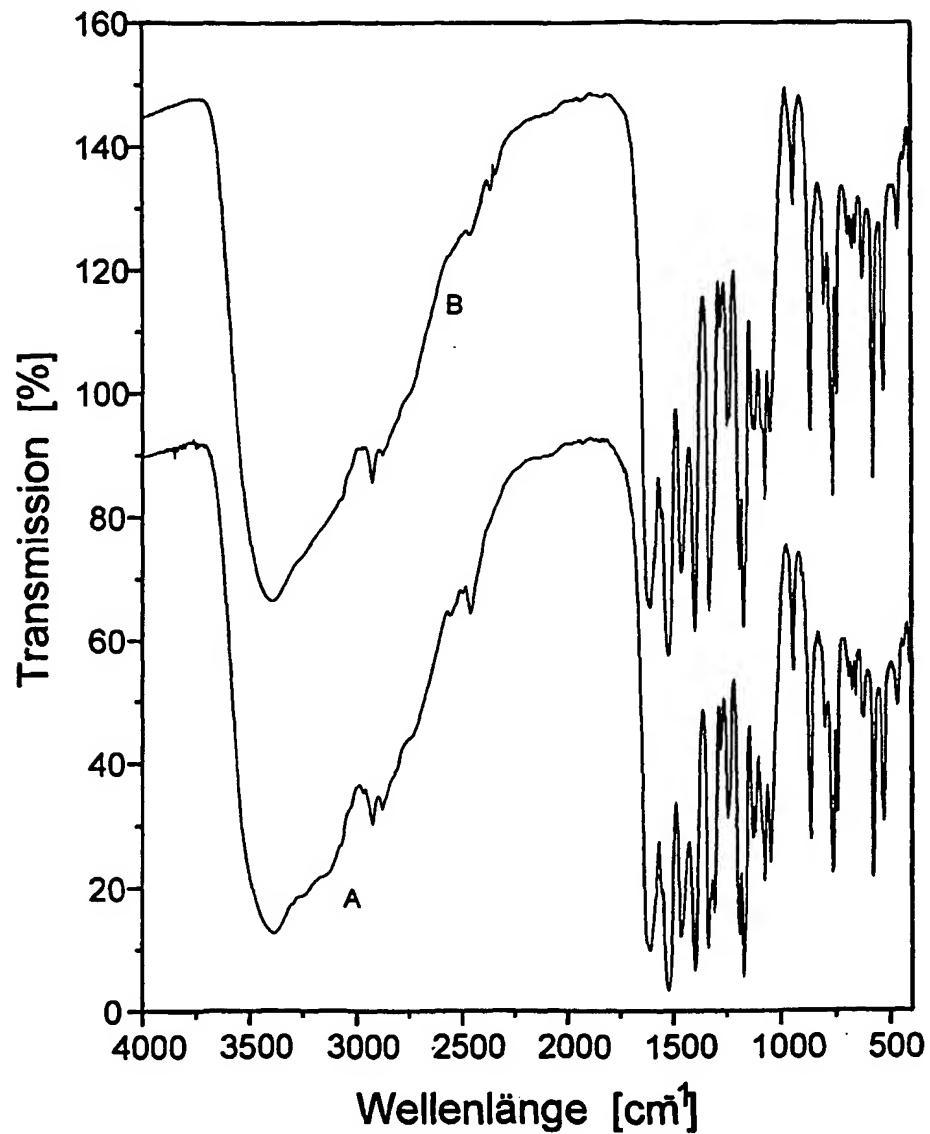


Abbildung 6: X-Ray Pulver Diffraktion, Meloxicam Megluminsalz Monohydrat (A) und Meloxicam Megluminsalz Dihydrat (B)

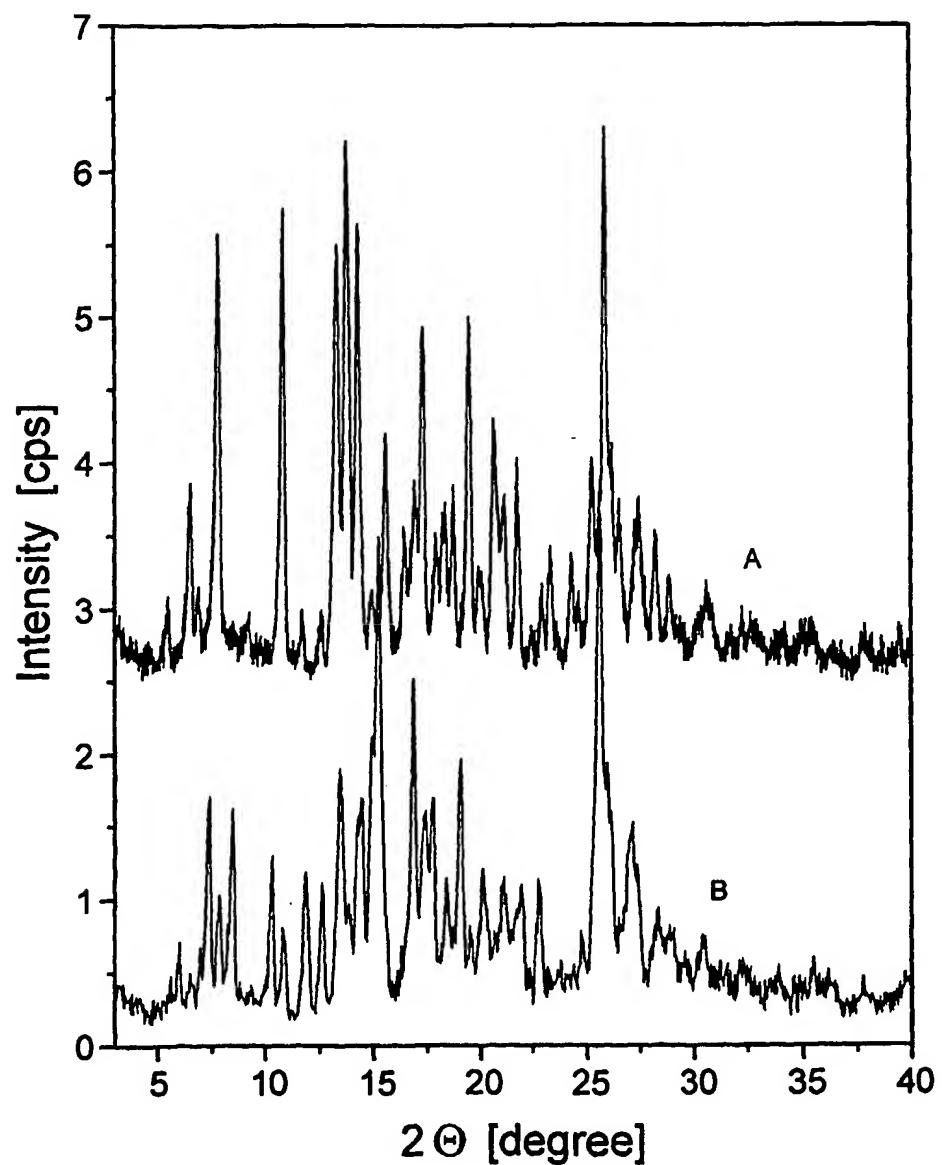


Abbildung 7: X-Ray Pulver Diffraktions-Diagramme während der Überführung von
Mefoxicam Megluminsalz Monohydrat in die wasserfreie Form

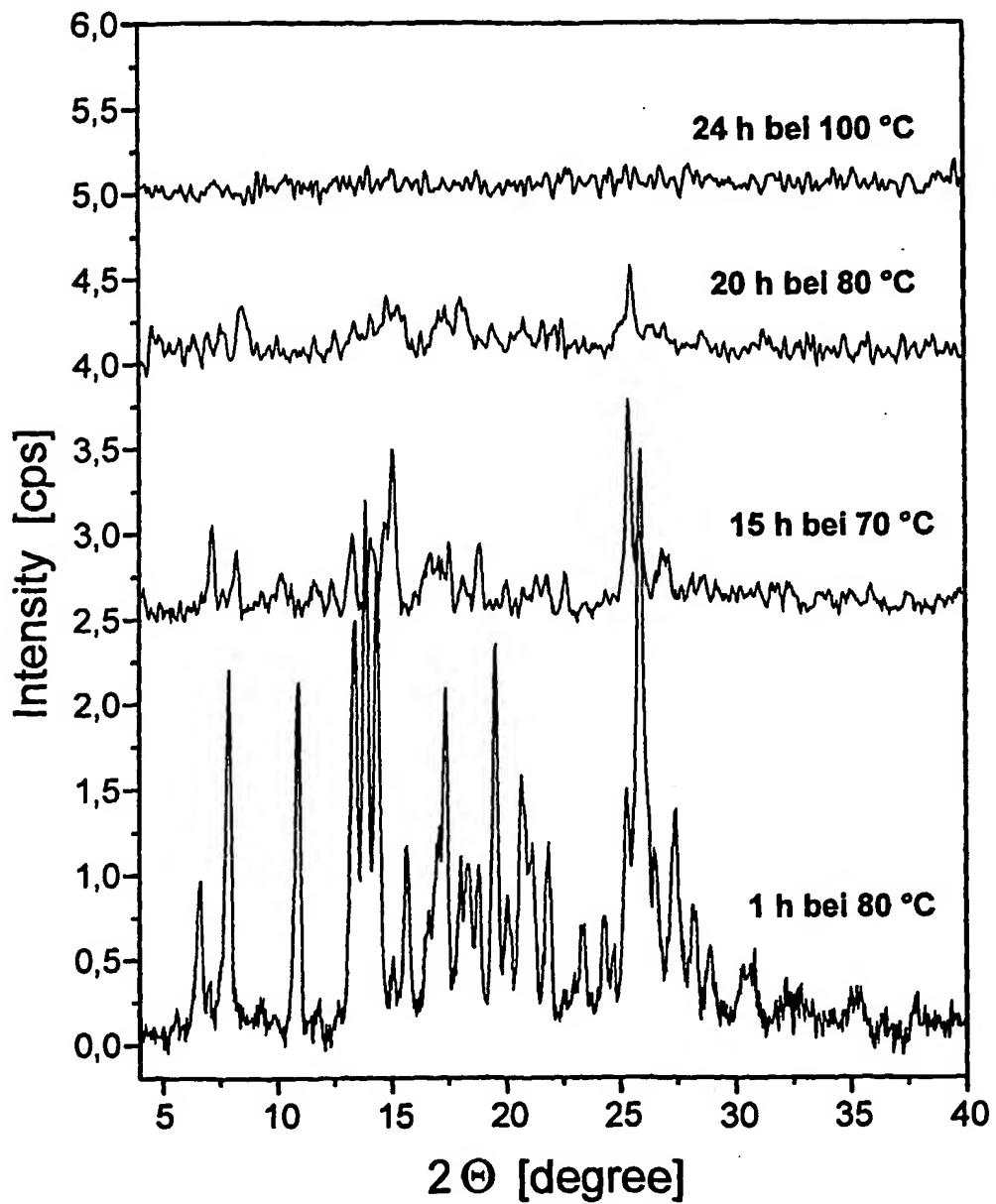


Abbildung 8: DSC-Diagramme von Meloxicam Megluminsalz Monohydrat (A) und Meloxicam Megluminsalz Dihydrat (B)

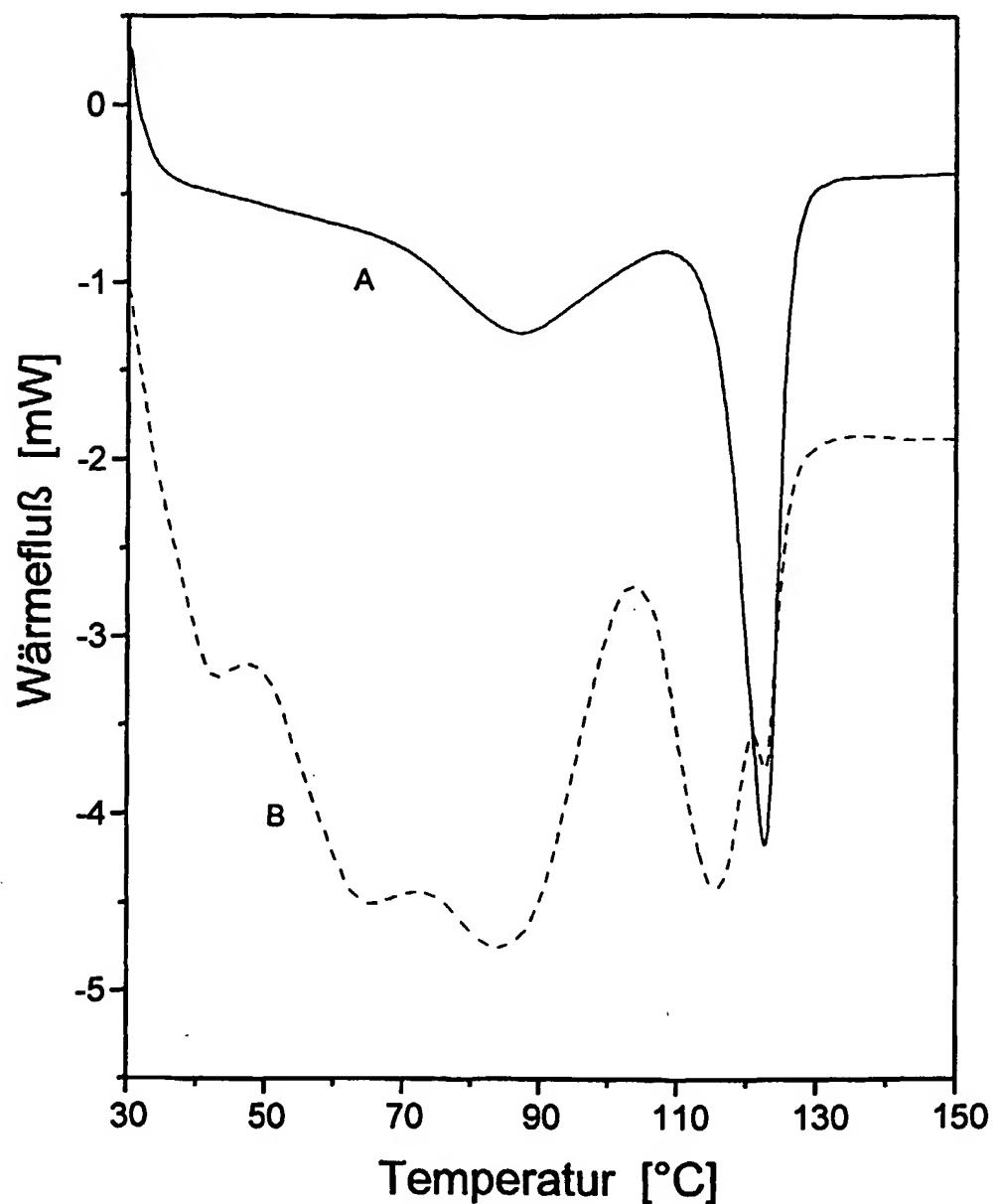
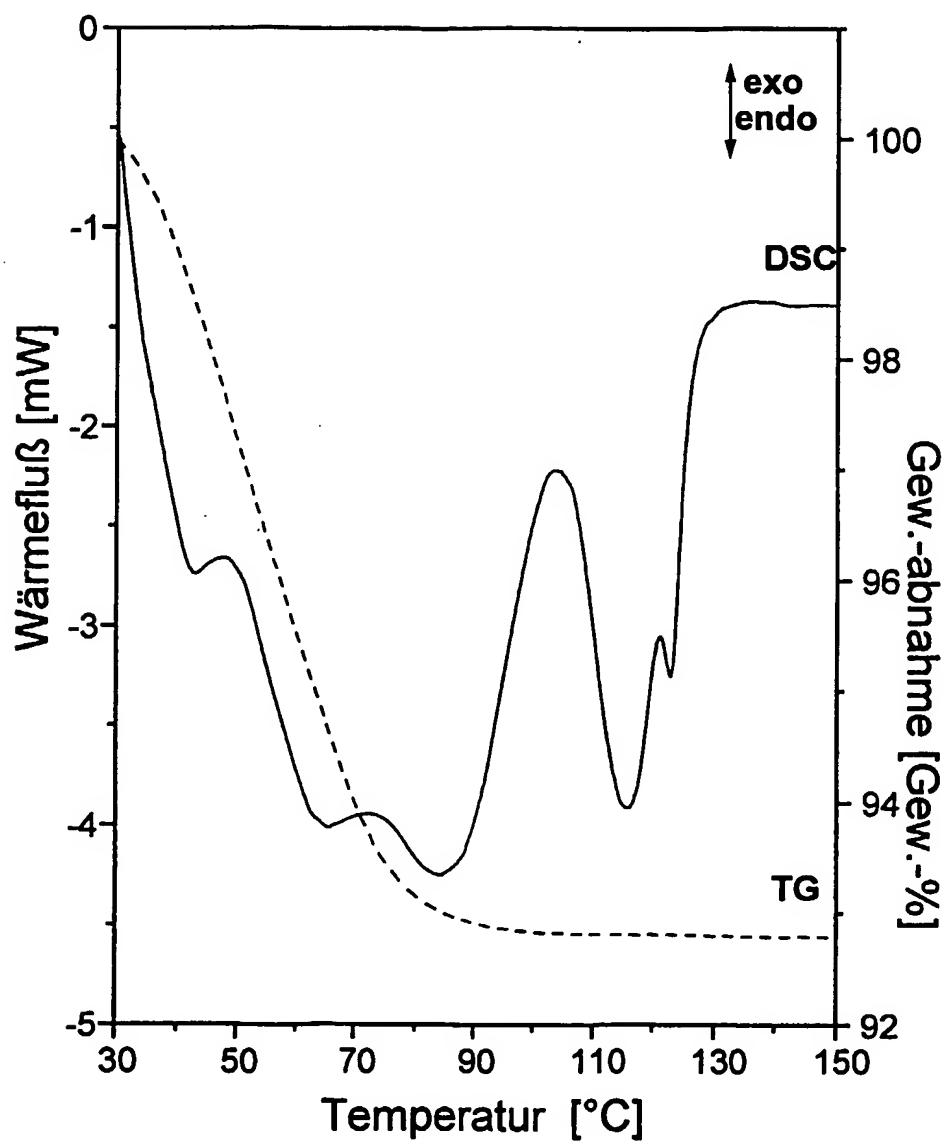


Abbildung 9: TG/DSC-Diagramme von Meloxicam Megluminsalz Dihydrat





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 98 10 5569

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	
Y	DE 37 00 172 A (THERAPICON SRL) 9.Juli 1987 *siehe Seite 1- Seite 2, Zeile 42; Seite 8, Zeilen 18-66; ---	1-6	A61K31/54 A61K9/20
D, Y	EP 0 002 482 A (THOMAE GMBH DR K) 27.Juni 1979 * siehe Ansprüche 2,9; Beispiele 3 und VI (Seiten 16 und 35) *	1-6	
A	WO 97 17978 A (PITMY INTERNATIONAL N V ;MEYER PETRUS JOHANNES (ZA)) 22.Mai 1997 *siehe Seite 37 ("case 15"); Anspruch 13 *	1-6	
A	LUGER ET AL.: "Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Bd. 4, 1996, Seiten 175-187, XP002074736 * siehe Zusammenfassung; Seite 177, linke Spalte; und Seite 178 Tabelle 1 *	7-15	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6) A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
MÜNCHEN	18.August 1998	Isert, B	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument B : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichttechnische Offenbarung P : Zwischenliteratur			

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 98 10 5569

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18-08-1998

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 3700172	A	09-07-1987		JP 2568401 B		08-01-1997
				JP 62252749 A		04-11-1987
				US 4748174 A		31-05-1988

EP 0002482	A	27-06-1979		DE 2756113 A		21-06-1979
				AT 365589 B		25-01-1982
				AT 863078 A		15-06-1981
				AU 522538 B		10-06-1982
				AU 4253078 A		21-06-1979
				BG 33286 A		14-01-1983
				BG 60475 B		28-04-1995
				CA 1102802 A		09-06-1981
				CS 9104100 A		17-06-1992
				CS 202515 B		30-01-1981
				DD 140354 A		27-02-1980
				DK 562078 A,B,		17-06-1979
				FI 783867 A,B,		17-06-1979
				JP 1474086 C		27-12-1988
				JP 54092976 A		23-07-1979
				JP 63024997 B		23-05-1988
				LU 88557 A		21-03-1995
				MX 9202949 A		01-07-1992
				US 4233299 A		11-11-1980

WO 9717978	A	22-05-1997		AU 7637196 A		05-06-1997

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82